

Essais de Thérapeutique Sulfamidée des Méningites à bacille de Pfeiffer Echecs et résultats



THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille
LE 20 DÉCEMBRE 1940

PAR

René DANA

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 31 Octobre 1915 à Tunis

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. ROGER
MERCIER
BERTHIER
PAILLAS

Président

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1040

**Essais de Thérapeutique Sulfamidée
des Méningites à bacille de Pfeiffer
Echecs et résultats**

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Essais de Thérapeutique Sulfamidée des Méningites à bacille de Pfeiffer Echecs et résultats



THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille
LE 20 DÉCEMBRE 1940

PAR

René DANA

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 31 Octobre 1915 à Tunis

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. ROGER
MERCIER
BERTHIER
PAILLAS

Président

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} GEORGE

Professeurs

Anatomie	CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale.	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH.
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de cours

Clinique dermatologique VIGNE



Agrégés en exercice

MM. PIERI
JAYLE
MOIROUD
CARCASSONNE
BERTHIER
POINSO
DUBOULOZ
SAUTET
BALANSARD
BRAHIC

MM. SALMON
FIGARELLA
ARNOUX
DELPHAUT
PAILLAS
IMBERT
AUDIER
CHOSSON
DOR
RECORDIER

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaire

Anatomie descriptive et topographique SALMON
Chimie minérale ARNOUX
Médecine du travail PERIOT
Médecine opératoire DOR
Microbiologie
Obstétrique CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens DELPHAUT
Psychiatrie ALLIEZ
Toxicologie GUILLOT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548223_0029

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

Dont le dévouement m'a permis d'entre-
prendre des études médicales.
Témoignage de reconnaissance filiale.

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Professeur de Clinique Neurologique de la Faculté
Médecin des Hôpitaux de Marseille

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
Avec toute ma gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. MERCIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ BERTHIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ PAILLAS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. NOBECOURT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique des maladies des enfants
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades

En témoignage de ma vive gratitude
pour la bienveillance qu'il m'a témoignée.
dans l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR LE D^r B. WEILL-HALLE

Médecin de l'hôpital des Enfants Malades

En reconnaissance de ses conseils et de sa
sollicitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

STAGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND

MONSIEUR LE DOCTEUR CADENAT

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GIRODE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOPPE

MONSIEUR LE DOCTEUR PRUVOST

MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE-BEAULIEU

M. LE PROFESSEUR CROUZON (in mémoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR HEITZ-BOYER

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TOURAINE

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE

INTRODUCTION

Les méningites à bacille de Pfeiffer sans être absolument exceptionnelles sont cependant relativement assez rares comparées aux autres formes de méningites.

Dans le cadre des méningites purulentes elles occupent toutefois une place à part en raison de leur gravité et de leur mortalité fort élevée.

En effet, il semble, alors que chez l'enfant une évolution puisse se manifester dans le sens de la guérison que la méningite à bacille de Pfeiffer soit pratiquement toujours mortelle chez le nourrisson.

L'apparition de la sulfamidothérapie a fait naître des espoirs thérapeutiques qui dans de nombreuses affections ont été sanctionnées par des réussites souvent dramatiques.

L'application de la sulfamidothérapie dans la méningite à bacille de Pfeiffer donnerait-elle de telles guérisons inespérées ?

Pourrions-nous tenir enfin une médication spécifique de cette infection ?

Nous voulons impartialement dans les pages qui vont suivre après avoir rappelé l'état actuel de nos connaissances sur ces méningites graves, montrer quels résultats ont pu être obtenus par la thérapeutique sulfamidée.

L'avenir seul en multipliant l'expérimentation permettra d'affirmer ou d'infirmer nos conclusions qui n'ont qu'une valeur immédiate comme tout ce qui concerne les connaissances humaines.

HISTORIQUE

Pendant une épidémie de grippe qui sévit en 1889-90 R. Pfeiffer réussit à isoler de l'expectoration des malades un bacille nouveau, qu'il accusa, par ailleurs d'être le germe spécifique de la grippe, opinion qui ne fut jamais confirmée.

La même année Juhel Rénoy publiait des considérations sur la méningite grippale.

Ce n'est que 2 ans plus tard, lorsque parurent la morphologie et les caractéristiques du germe qui porta le nom de bacille de Pfeiffer, Pfuhl publia ses premières observations de méningite avec à l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien le bacille de Pfeiffer ; encore ce germe était-il associé soit au pneumocoque, soit au streptocoque.

En 1896 Knigdom décrit la méningite cérébro-spinale gripalle, et l'année suivante, Haedcke publie la première observation de méningite pure à bacille de Pfeiffer. Puis Testevin, en France, Fraenkel de Hambourg, Slawyk rapportent de nouveaux cas.

En 1900 Henry Meunier apporte à la Société de Biologie une belle observation probante, de méningite à bacille de Pfeiffer.

En 1901 chez un malade de Lange on voit pour la première fois une évolution vers la guérison.

D'autres cas sont encore publiés et en 1902 paraît sur l'inspiration de M. Netter, la thèse de M. Dubois qui ajoute deux nouveaux cas apparus à l'Hôpital Trousseau. Il donne de la maladie un excellent tableau clinique.

La parfaite similitude de la plupart des relations cliniques permet une description typique des accidents méningitiques dus au bacille de Pfeiffer.

Et ainsi, peu à peu, au terme de méningite grippale qui rappelait la prétendue étiologie grippale de cette affection s'est substitué, grâce aux descriptions cliniques et aux pré-

cisions bactériologiques et nécropsiques celui de méningite purulente aiguë à bacille de Pfeiffer.

Dès 1902 les observations se succèdent rapidement. En 1909 Hymanson décrit deux cas, Batten en rapporte cinq dont un se termine favorablement.

Flexner en 1911 résume, au Journal Am. Méd. Asso. les connaissances acquises sur cette affection. Une statistique à cette période donne 70 cas publiés dont 5 guérisons.

Les années qui vont suivre verront de fort nombreuses publications dont des cas de guérison à la vérité encore très rares.

En 1922 Rivers publie une belle étude clinique de la méningite à Pfeiffer, il précise certains caractères sanguins et au point de vue bactériologique distingue du bacille de Pfeiffer d'autres bacilles hémolytiques du genre bacillus influenzae, se cultivant aussi sur gélose au sang.

En 1927 Bruno Trambusti relève 295 cas dans la littérature mondiale.

Actuellement les observations sont relativement fréquentes mais les guérisons rares, la méningite à bacille de Pfeiffer reste une affection redoutable par sa mortalité.

BACTÉRIOLOGIE

Le bacille découvert par Pfeiffer, il y a cinquante ans, est un hôte normal des voies respiratoires de l'homme. On le trouve fréquemment dans le nasopharynx, les amygdales, au niveau des petites bronches.

Il se présente dans les cultures jeunes sous la forme d'un petit bactérium, grêle, très court, immobile, non sporulé, sans capsule.

Il se décolore par la méthode Gram et apparaît après application de fushine diluée comme un fin bâtonnet rouge dont les 2 pôles colorés intensément contrastent avec la région moyenne plus ou moins claire.

Dans les cultures vieilles, le bacille de Pfeiffer s'allonge, prend l'aspect filamenteux, se colore mal ou irrégulièrement. D'autres fois, il est si court qu'on le prend pour un diplocoque à Gram négatif.

C'est dire que le bacille de Pfeiffer est extrêmement polymorphe, et que rien dans son aspect n'est pathognomonique. De sa culture, au contraire, on peut tirer des renseignements plus intéressants et qui seuls permettent d'affirmer le germe.

Aérobic, à température de culture optimum de 37°, le bacille de Pfeiffer a un caractère invariable, important pour son diagnostic : son spécifique développement sur les milieux au sang ou mieux encore à l'extrait globulaire (en particulier la gélose nutritive à l'extrait globulaire, fondue, puis inclinée et solidifiée).

En 12 à 24 heures on voit apparaître des petites colonies arrondies, plates en gouttes de rosée, légèrement bleuâtres par transparence.

Après 24 heures le centre s'ombilique, le diamètre s'accroît, les colonies prennent une teinte blanc-grisâtre.

C'est un germe très fragile, peu protéolytique, peu actif sur les hydrates de carbone.

Hôte normal des voies aériennes supérieures, le bacille de Pfeiffer se rencontre dans les broncho-pneumonies au stade de bronchite capillaire, au cours de la coqueluche, d'un grand nombre d'affections respiratoires et surtout dans la méningite purulente à bacille de Pfeiffer.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Au cours de cette affection le liquide retiré par ponction lombaire est légèrement hyper-tendu, opalescent ou purulent, parfois très épais avec, à l'examen direct, une abondance de polynucléaires. Dans certains cas subaigus ou prolongés les polynucléaires et mononucléaires sont en nombre sensiblement égal. L'hyperalbuminose va souvent de pair avec une augmentation du taux du sucre. L'examen direct montre encore la présence de fins bacilles, gram négatif, très nombreux. L'ensemencement sur gélose à l'extrait globulaire permet d'examiner les petites colonies transparentes, bleuâtres. Le diagnostic de bacille de Pfeiffer est établi et avec lui le pronostic malheureux. En effet, après une courte évolution variant de 2 à 15 jours, la mort survient dans la cyanose et l'asphyxie en relation avec une fréquente broncho-pneumonie. L'autopsie, pratiquée le plus souvent sur des enfants, a révélé une atteinte encéphalo-médullaire variable, allant de la simple hyperhémie vasculaire à l'existence de véritables collections purulentes avec tissu cérébral sous jacent altéré.

Un pus grisâtre épais infiltre le tissu sous-arachnoïdien, et peut s'étendre aux enveloppes médullaires. La moëlle elle-même est tapissée de pus verdâtre qui occupe surtout la face dorsale et englobe les racines jusqu'à la queue de cheval. Le liquide céphalo-rachidien est louche, rougeâtre, purulent.

A la coupe le cerveau et la moëlle sont généralement sains.

En résumé, la méningite à Pfeiffer est une affection caractérisée par des lésions de méningite purulente sans grand caractère particulier. Seul l'examen bactériologique décelant un fin bacille, à Gram négatif, poussant bien en 12 à 24 heures sur gélose à l'extrait globulaire permet de poser le diagnostic que sanctionne la rapide évolution vers la mort.

ÉTUDE CLINIQUE

ETIOLOGIE : Après les premières publications de méningite grippale, on crut qu'il existait une relation directe entre les épidémies de grippe et l'apparition des méningites à bacille de Pfeiffer.

En réalité, il semble démontré aujourd'hui qu'il n'y a aucune relation entre ces méningites et les épidémies de grippe. On les observe à toutes les périodes de l'année, sans qu'il y ait épidémie de grippe, et elles ne sont pas plus communes pendant ces dernières.

Il existe cependant des périodes où les méningites à Pfeiffer sont plus fréquentes, et, au cours de ces petites épidémies, le rôle de ce bacille est au moins aussi important que celui du Pneumocoque. Le Pneumocoque et le bacille de Pfeiffer sont avec le méningocoque, les principaux agents de méningites purulentes de l'enfant.

FRÉQUENCE : Roger Blacque dans sa thèse (Paris 1911) relève la statistique de l'Hôpital de Bretonneau du 1^{er} mars 1909 au 1^{er} avril 1910, trente méningites purulentes se répartissant comme suit :

Méningocoques	18 cas soit	60	%
Pfeiffer	5 cas —	16,66	»
Pneumocoques	3 cas —	10	»
Streptocoques	2 cas —	6,66	»
Germes indéterminés	2 cas —	6,66	»

Conrado Pelfort en 1927 observe 39 méningites purulentes sur 3.000 malades et il note

Méningocoque	18 cas soit	46	%
Pfeiffer	10 cas —	25,6	»
Pneumocoque	8 cas —	20,5	»

Mogilnicki à l'Hôpital Sainte-Anne de Lodz a soigné en					
1929	76	méningites purulentes sur 6.974 malades, et,			
pour	55	méningites à méningocoque soit	72	%	
il trouve	6	» à Pfeiffer	soit près de	18	%
	6	» Pneumocoque	» »	8	%
	6	» Streptocoque	» »	8	%
	2	» Staphylocoque	» »	2,6	%

Toutes ces statistiques sont comparables. Elles nous révèlent la fréquence des méningites à bacille de Pfeiffer, qui varie, certes, suivant les circonstances de 25 % à 8 %.

Nous mêmes avons relevé, au cours des années 1937 et 1938 dans le service de notre maître M. Weill-Hallé sur 1.779 malades, pour 23 observations de méningites purulentes, 4 dont le germe était le bacille de Pfeiffer — soit 17,4 % — et autant dues au Pneumocoque.

Ainsi donc si elles sont bien moins fréquentes que les méningites cérébro-spinales à méningocoque elles sont aussi et parfois plus fréquentes que les méningites à pneumocoque.

Toutes ces statistiques relevées dans les services de pédiatrie montrent bien la fréquence de ces méningites dans le tout jeune âge et d'après Rivers 78 % des cas publiés se rapportent à des enfants de moins de deux ans.

Blacque en 1911 trouve 80 % des cas avant un an.

CLINIQUE : Les méningites à bacille de Pfeiffer s'observent aussi bien chez des sujets malingres, ou déjà affaiblis, que chez ceux parfaitement bien constitués jusque là. Et, contrairement à ce qu'on avait cru remarquer au début, il n'existe ni hérédité spéciale, ni antécédents particuliers.

Souvent primitives, elles surviennent parfois après une de ces infections légères si communes chez l'enfant

L'envahissement des méninges par le coccobacille emprunte la voie lymphatique quand le point de départ est une otite ou une lésion du nez, une suppuration voisine de la lame criblée de l'éthmoïde. Cependant dans la plupart des cas l'otite fait défaut et on n'a pu retrouver de coccobacille dans le mucus naso-pharyngé. On est alors conduit à invoquer un envahissement méningé par voie sanguine, conclusion d'une septicémie à point de départ probablement pulmonaire ou intestinal car la méningite a été précédée tantôt de broncho-pneumonie, tantôt de diarrhée. L'origine peut être aussi une ostéo-arthrite coccobacillaire.

Cliniquement la méningite à Pfeiffer présente les mêmes caractères que les autres méningites aiguës. Il s'agit généralement d'un nourrisson, et l'on sait le rôle important que joue à cet âge, le bacille de Pfeiffer dans la réalisation des méningites aiguës non tuberculeuses.

On observe un syndrome méningé plus ou moins complet. L'enfant est agité ou bien dans la torpeur.

On note d'autre part un syndrome infectieux avec une fièvre plus ou moins élevée. La méningite à bacille de Pfeiffer peut présenter diverses particularités dans son début et son évolution. Elles tiennent toutes, dans une certaine mesure au jeune âge des nourrissons.

La forme la mieux caractérisée est la forme aiguë cliniquement primitive.

Le début est brusque ou rapide avec des vomissements, des convulsions répétées, une fièvre élevée à 39° et même à 40°.

A la période d'état qui commence presque aussitôt la fièvre est et reste en plateau. L'enfant est agité ou abattu, inconscient, le regard vague, il a des convulsions plus ou moins fortes et répétées.

On constate de l'hyperesthésie cutanée, une fontanelle tendue, une raideur de la nuque plus ou moins intense. Quant à la raideur des membres inférieurs et au signe de Kernig ils sont généralement peu marqués et manquent souvent.

Cet état persiste. L'enfant s'alimente mal, ses selles deviennent mauvaises, diarrhéiques ; l'amaigrissement est rapide surtout pendant les derniers jours. Il y a une forte chute du poids.

Finalement la température s'élève à 40° et 41°. Les convulsions deviennent subintrantes. La respiration est gênée, irrégulière. La mort survient dans le coma.

La durée est généralement comprise entre 4 et 12 jours et dans certains cas très courte 24 et 36 heures.

Tel est rapidement esquissé le tableau clinique de cette affection. Dans la règle la mort en est l'aboutissant et si un certain nombre de méningites à bacille de Pfeiffer indiscutables a pu avoir une évolution favorable, il faut faire observer qu'il s'est agi la plupart du temps d'adultes ou d'enfants. Ce qui nous fait d'emblée opposer, quant au pro-

nostic, la méningite du nourrisson à celle du grand enfant ou de l'adulte.

Les diverses statistiques portant sur les cas publiés donnent un chiffre important de mortalité. Près de 96 % des cas se terminent par la mort.

Rivers sur 23 cas observés n'eut qu'une guérison, soit 96 % de décès. D'autres auteurs sur 162 cas eurent 15 guérisons d'où 91 % de mortalité. Ce chiffre nous paraît optimiste. En France les guérisons n'atteignent en aucun cas 4 et 5 %, F. Roy (Thèse Paris 1931) a parcouru les archives de l'Hôpital Bretonneau de 10 ans sans relever un seul cas de guérison.

Chez les enfants de moins de deux ans les chiffres sont encore supérieurs. Cohoe sur 26 cas observés note 14 nourrissons fous morts ; Batten sur les 19 cas qu'il a publiés avait 18 enfants de moins de 2 ans et la seule guérison qu'il obtint ne les concernait point.

Ces deux publications donnent un même résultat. Chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 2 ans la mort est la règle et le taux de mortalité ne semble pas très inférieur à 100 %.

Ainsi se rend-on compte de l'effroyable gravité de la localisation méningitique du bacille de Pfeiffer.

Les résultats récemment obtenus par la chimiothérapie ont incité à employer ces corps nouveaux.

Nous allons essayer de savoir si les sulfamides dont l'action sur les méningites à cocci est incontestable, possèdent ou non une action efficace dans la méningite à bacille de Pfeiffer.

LA SULFAMIDE ET LES PROGRÈS RÉALISÉS PAR LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

La découverte par Domagk du pouvoir antimicrobien de la sulfamidé-chrysoïdine, à la suite des travaux de Klarer et Mietsch allait ouvrir dès 1935 une ère nouvelle dans la chimiothérapie.

A l'Institut Pasteur de Paris, E. Fourneau et ses collaborateurs, J. et Mme J. Tréfouel, MM. Nitti et Bovet pensèrent que le radical colorant de cette nouvelle substance n'intervenait pas dans le pouvoir antistreptococcique. Et bientôt fut obtenue le 1162 F rapidement remplacé par la para-amino-benzène sulfamide qui manifeste une activité constante dans un grand nombre d'infections expérimentales.

La structure chimique relativement simple de ce nouveau corps a permis d'étudier tous les isomères et dérivés ; mais aucun de ceux-ci ne manifesta d'une activité supérieure. Toute substitution ou modification d'une fonction du noyau benzénique ne fit que diminuer ou parfois même abolir le pouvoir antimicrobien.

De très nombreuses recherches bactériologiques et une très vaste expérimentation clinique nous permettent aujourd'hui de préciser les indications de cette thérapeutique nouvelle, d'en connaître les avantages et les dangers et du point de vue théorique, de saisir du moins partiellement le mode d'action de cette substance dans les affections humaines et animales.

Très peu toxique pour l'organisme, la sulfamide peut être administrée à fortes doses et c'est ainsi, par exemple, qu'on a pu, sans provoquer le moindre trouble, injecter

cette substance dans le canal rachidien au cours des méningites cérébro-spinales.

La sulfamide absorbée par voie buccale est très vite diffusée dans l'organisme. On la retrouve dans le sang dès la première heure, à un taux qui va croissant jusqu'à la troisième heure puis décroissant rapidement pour disparaître complètement au bout de 24 heures.

La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien de la sulfamide est comparable à celle dans le sang.

Cependant elle est légèrement plus tardive, atteint un taux relativement moins élevé, environ les $\frac{2}{3}$, d'après les auteurs américains. Son élimination est complète en 24 heures.

Ce passage rapide dans le liquide céphalo-rachidien a une grande importance au point de vue clinique ; il permet, quoique l'injection intra-rachidienne du sulfamide même à grosses doses ne semble présenter aucun inconvénient, de traiter par la simple administration par voie buccale, les infections méningées, mêmes aiguës.

L'élimination de cette substance se fait par les urines — la grande insuffisance rénale constitue une des rares contre-indications de la thérapeutique sulfamidée — soit sous la forme libre, soit sous la forme conjuguée et en particulier acétylée.

Cette rapidité de diffusion et d'élimination qui varie d'une espèce animale à l'autre et souvent, chez l'homme, d'individu à individu, conditionne également l'activité du médicament. Mais il serait intéressant, à ce point de vue, de connaître la part dévolue aux facteurs naturels de défense de l'organisme. Les leucocytes ont un rôle certainement pas négligeable mais s'agit-il là d'une réaction normale de l'organisme qui tend à se débarrasser des germes affaiblis ou tués par l'action directe de la drogue. Il semble difficile de le dire.

La splénectomie, le blocage du système réticulo endothélial n'en empêche point l'action protectrice ; de même la

carence en vitamine A dont on connaît le rôle anti-infectieux.

De toute façon il semble difficile d'admettre l'indifférence de l'organisme dans cette lutte entre germe et sulfamide dont dépend la vie ou la mort de l'être infecté.

Les applications thérapeutiques de la para-amino-benzène-sulfamide s'étendent de jour en jour ; les innombrables travaux cliniques parus sur l'activité de cette substance permettent de juger de sa valeur.

C'est ainsi que son rôle est actuellement bien établi dans les infections à streptocoques où il a été surtout utilisé, les gonococcies, certaines colibacillooses, certaines affections à germes anaérobies, et les méningites aiguës dues aux méningocoque, streptocoque, pneumocoque, gonocoque, et staphylocoque. Cette extension progressive à un si grand nombre de méningites a incité à traiter par la sulfamide d'autres méningites et en particulier l'une d'elles caractérisée par la gravité de son évolution, la méningite à bacille de Pfeiffer.

Les doses employées semblent être aujourd'hui définies. Une imprégnation suffisante de l'organisme est obtenue — même par voie buccale — par des doses quotidiennes de 1 à 2 gr. chez l'enfant, 4 à 6 gr. chez l'adulte, et ce, par prises fractionnées, toutes les 3 ou 4 heures.

OBSERVATION N° 1

MONTESTRUC, DE PALMAS ET GARCIN

J.-C. Men... âgé de 2 ans et demi, entre à l'Hôpital Colonial Albert Clarac le dimanche 6 novembre 1938, présentant un syndrome méningé net.

Le 1^{er} novembre il avait été exposé à la pluie et avait pris froid. Le soir la température s'était élevée et le lendemain l'enfant se plaignait de la tête en même temps que survenait un catarrhe oculo-nasal.

Les jours suivants les phénomènes inflammatoires des voies respiratoires supérieures s'amendaient mais la céphalée persistait. Il y avait aussi une constipation opiniâtre rebelle aux vermifuges et aux purgatifs.

Le samedi 5 novembre l'enfant était vu à la consultation de l'Hôpital Colonial sans autres signes qu'une violente céphalée frontale et un léger état saburral. Une formule leucocytaire pratiquée à ce moment donnait :

Grands mononucléaires	4 %
Lymphocytes et moyens mono	31 %
Polyneutrophiles	61 %
Polyéosinophiles	4 %

Cependant, dans la journée la température s'élevait progressivement et atteignait 40° 3 à 15 heures. Pouls = 130. Survenaient alors des vomissements à type méningitique. Quelques secousses musculaires sans autres signes méningés. On prescrit un comprimé de Rubiazol et un suppositoire à la quinine.

Le dimanche 6 novembre au matin le tableau méningitique est au complet et le petit malade entre à l'hôpital.

La température est à 39° 6, le pouls bat à 120.

L'enfant est couché en chien de fusil. Il y a de la photophobie, de la raideur de la nuque, une ébauche de Kernig qui s'accroîtra dans les heures qui suivront, de l'incontinence d'urine. La constipation persiste.

Une ponction lombaire pratiquée aussitôt montre un liquide céphalorachidien non hypertendu, très louche, dont l'examen de laboratoire montre les altérations extrêmement importantes.

Leucocytes incomptables à la cellule de Nageotte

Polynucléaires	88 %
Mononucléaires	12 %
Albumine	0 g. 85 %

L'examen du culot de centrifugation montre la présence d'une flore microbienne très importante composée d'éléments de très petite taille à la fois sous la forme cocci-forme et sous la forme de bacilles en navette, Gram négatif.

Des tubes de gélose simple et gélose sanglante sont ensemencés.

Aucun développement sur gélose simple.

Sur gélose sanglante développement en 24 heures de toutes petites colonies arrondies, transparentes, isolées. Les jours suivants ces colonies n'auront aucune tendance à devenir confluentes.

L'examen microscopique de ces colonies montre les mêmes éléments que ceux montrés par l'examen du culot de centrifugation du liquide lombaire auxquels sont venues s'ajouter quelques formes bacillaires courtes.

La provenance de ce germe, son aspect morphologique, sa faculté de pousser facilement sur les milieux au sang et de ne pas se développer sur les milieux ordinaires ont permis de le considérer comme un bacille de Pfeiffer.

La dagénan est aussitôt administré et sera continué pendant 7 jours à la dose de 2 comprimés de 0 gr. 50 en quatre prises quotidiennes.

En même temps est institué un traitement symptomatique (glace sur la tête, coramine, goutte à goutte intra-rectal).

Le lundi 7 novembre au réveil après une nuit relativement bonne au cours de laquelle la céphalée avait diminué, les vomissements et la rétention d'urine avaient cessé, la température est redescendue à 37° 4 et les « signes méningitiques ont presque complètement disparu ».

A peine reste-t-il un peu de raideur de la nuque sans Kernig. Le soir la température est de 37° 9.

Le mardi 8 novembre après une nuit excellente l'enfant se réveille sans fièvre, sans aucun signe méningé.

Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée. Le liquide est encore très louche. Les leucocytes sont encore incomptables à la cellule de Nageotte. Les polynucléaires sont passés de 88 à 92 %, l'albumine est de 1,20 gramme 0/00, mais l'examen du culot de centrifugation permet de constater l'absence totale de flore microbienne (le liquide étant parvenu dans un tube mal bouché il n'a pas été pratiqué d'ensemencement).

Le mercredi 9 novembre et les jours suivants l'amélioration clinique se maintient. L'enfant est gai, rit, joue sur son lit et s'assied sans aucune difficulté, il demande même à manger.

Le 13 novembre une nouvelle ponction lombaire. Le liquide s'écoule très clair et l'examen de laboratoire donne les résultats suivants.

Leucocytes 32 par mm³
Lymphocytes 75 %
Albumine 0 gr. 32 0/00.

Pas le moindre germe dans le culot de centrifugation.

Aucun développement ni sur milieu ordinaire ni sur milieu au sang.

Le dagénan est encore continué deux jours à raison de un comprimé quotidien à doses fractionnées.

L'enfant sort de l'hôpital guéri le 17 novembre 1938.

OBSERVATION N° 2

CRUCHET ET LÉGER

Un enfant de 4 ans atteint de méningite purulente à bacilles Gram négatif, présentant tous les caractères du bacille de Pfeiffer est traité par la chimiothérapie sulfamidée. Dès le diagnostic posé on entreprend le traitement de sulfamide à raison de

20 cc. intrarachidiens d'une solution spéciale à 0 gr. 09 par centimètre cube et de 2 cc. intra-musculaires.

Pendant une douzaine de jours les injections sont continuées, un certain mieux a pu être constaté, mais celui-ci n'a été que de courte durée. En effet, une température oscillante s'installait bientôt, tandis qu'avec la reprise des signes méningés apparaissaient des manifestations pyocéphaliques et une cachexie progressive auxquelles l'enfant n'a pas tardé à succomber.

OBSERVATION N° 3

PROFESSEUR NOBÉCOURT ET DOCTEUR BRISKAS

L'enfant Jean M..., âgé de 4 mois et demi est amené le 30 octobre 1938 à l'hôpital des Enfants Malades parce qu'il tousse et pleure continuellement, sa température étant élevée.

Le début semble remonter à dix jours auparavant. Le 20 octobre, cet enfant avait eu une rhino-pharyngite et tousait légèrement.

Ses selles, au nombre de deux ou trois par jour, étaient verdâtres et liquides.

Le 30 octobre au matin l'enfant pleurant sans cesse a refusé son biberon, sa mère le conduit alors à l'hôpital au dixième jour de sa rhino-pharyngite.

Né à terme, après un accouchement normal, nourri d'abord au lait maternel puis au lait condensé l'enfant a toujours été jusqu'alors parfaitement bien portant.

A son entrée à l'hôpital il mesure 60 cm. et pèse 6 kg. 620.

Son état général ne semble pas mauvais, son faciès normal. La température prise, montre 38° 7.

Une légère rougeur du pharynx, quelques râles de bronchite semblent confirmer le diagnostic de grippe du médecin. Par ailleurs l'examen n'a révélé rien de particulier. Il n'a pas eu, jusqu'à ce jour de vomissements.

Une selle jaune glaireuse.

L'enfant reçoit ce jour six biberons d'eau sucrée. Au point de vue thérapeutique une légère révulsion thoracique qui sera continuée les jours suivants. Le B W et le Kahn sont négatifs, une cuti réaction est pratiquée.

Le lendemain 31 octobre, la température est au matin près de 39° ; le soir elle atteint 40° 1.

L'examen ne permet de noter qu'une légère pâleur des traits.

Un prélèvement pharyngé est pratiqué, il ne contient que du staphylocoque et des levures.

Le 1^{er} novembre la température du matin est de 39° 2. L'enfant paraît abattu, il présente un très léger subictère ; ses urines sont foncées.

La température du soir monte à 39° 8. Enveloppements frais. Eucalyptine sous-cutanée.

Le 2 novembre la teinte jaune franc des conjonctivites et des téguments du bébé persiste. La fièvre reste élevée à 39° 2 mais ce jour apparaissent des mouvements convulsifs localisés à la main gauche et aux commissures labiales. Un examen neurologique complet est pratiqué ; il ne révèle que des réflexes vifs aux membres et l'absence de tout signe de Schwostek. La cuti-réaction se révèle négative.

Les urines sont foncées, peu abondantes. Leur analyse décèle peu de sels biliaires et des pigments biliaires en quantité énorme. Elles ne contiennent ni cylindres, ni hématies, ni leucocytes.

Leur culture ne poussera pas.

La température remontant le soir à 39° 8 l'enfant reçoit des enveloppements frais et 3 centigrammes de gardénal.

Le 3 novembre le petit enfant paraît encore plus abattu, semble indifférent à ce qui l'entoure, gémit. Son teint pâle s'accroît, la fièvre à 39° 8, le pouls rapide bat à 200. La

respiration est brève, fréquente, avec battements des ailes du nez.

A l'auscultation les râles de bronchite persistent et l'on note un léger œdème du dos des mains, et un œdème plus accentué du dos des pieds.

L'examen oto-rhino-laryngologique est négatif.

Devant cette température élevée, cet abattement, les convulsions, une légère raideur de la nuque, la fontanelle tendue, une ponction lombaire est pratiquée. Elle donne issue à un liquide purulent jaune verdâtre. Elle permet d'injecter 20 cc. de sulfamide. On complète par 1 gr. 50 du produit per os au cours de la journée. L'examen direct a montré dans le liquide céphalo-rachidien :

Nombreux polynucléaires non altérés.

Nombreux bacilles polymorphes gram négatif du type bacille de Pfeiffer.

Une culture sur gélose ascite ne poussera pas.

L'ensemencement sur la gélose à l'extrait globulaire permettra de confirmer le diagnostic de bacille de Pfeiffer en montrant les petites colonies transparentes caractéristiques.

La formule sanguine et la numération globulaire se révèlent normales.

Le 4 novembre la température du matin est de 40° 4.

Le nourrisson paraît très abattu, prostré. L'ictère encore un peu accentué se mêle à une cyanose apparente.

L'œdème du dos des pieds remonte à la jambe. Le foie semble douloureux, la palpation de son bord inférieur amène une réaction de défense. Ce bord dépasse de 2 cm le bord costal sur la verticale du mamelon.

La rate est un peu grosse.

Les bruits du cœur sont rapides mais normaux. La légère raideur de la nuque ne s'est pas exagérée. L'analyse du prélèvement de gorge n'apporte aucun fait nouveau.

Ce jour l'enfant a reçu 10 cc. de sulfamide par voie intra-rachidienne et 1 gr. per os.

Le soir sa température est à 33° 5.

Le 5 novembre la fièvre semble baisser, 39°, cependant il n'existe pas de vrai Kernig, la raideur de la nuque est en légère régression ; on ne note qu'une petite amélioration clinique.

La ponction lombaire retire un liquide encore purulent, un peu moins que la veille, dont la cytotactériologie : polynucléaires non altérés.

Bacilles de Pfeiffer moins nombreux que dans le liquide de la première ponction.

L'ensemencement sur gélose à l'extrait globulaire donne des bacilles de Pfeiffer.

On injecte encore ce jour 10 cc. intra-rachidiens et per os 1 gr. de sulfamide.

Cette rémission peu importante mais nette avait permis quelques espoirs. Elle ne fut que de courte durée.

Et si la température persiste à 39° le soir,

Le lendemain matin 6 novembre elle dépasse 40°, l'état général est déprimé.

Malgré l'amélioration fonctionnelle passagère, l'évolution semble se hâter.

La pâleur, la cyanose, sont intenses. L'agitation est plus marquée ; les mouvements convulsifs réapparaissent.

La pupille droite est plus grande que la gauche. Cette différence légère au début de la matinée est très marquée

vers midi. La respiration est très rapide superficielle, le pouls à 144.

L'examen du L.C.R. retiré ce jour donne des polynucléaires nombreux dont quelques-uns altérés. Présence d'assez nombreux bacilles de Pfeiffer à l'examen direct et à la culture ; on injecte encore 10 cc. intra-rachidiens et on augmente la dose per os : 2 gr. de sulfamide.

Malgré cela le lendemain matin la température reste à 40° 3. La prostration, le teint plombé, l'indifférence du petit malade, son état de déshydratation font déjà entrevoir l'issue fatale, et délaissent la voie rachidienne. On ne donne, ce jour-là, 7 novembre, que 1 gr. 50 de sulfamide par la bouche. Le soir la température tombe à 38° 4 mais le 8 novembre, 9 jours après son entrée à l'hôpital, le nourrisson meurt au milieu de convulsions à la troisième semaine de sa maladie.

OBSERVATION N° 4

Une observation du service de M. Weill-Hallé aux Enfants Malades, que nous n'avons pu publier, montre un nourrisson de cinq mois entrant dans le service à une période relativement avancée d'une méningite à bacille de Pfeiffer.

Dès la confirmation bactériologique le traitement par la sulfamide per os fut instituée ; il amena une cédation de toute la symptomatologie méningée qui dura quinze jours. Le liquide céphalo-rachidien ne fut cependant à aucun moment, débarrassé des germes.

Mais bientôt, après avoir laissé espérer une guérison, l'évolution reprit son cours. La sulfamide ne sembla plus avoir aucune action et la mort survint dans la cachexie progressive.

Chez trois autres nourrissons traités pour la même affection par les mêmes méthodes aucune amélioration n'eut lieu. En peu de jours la mort survint, sauf chez l'un d'eux qui vit une amélioration passagère de peu de jours.

DISCUSSION

Dans l'observation de Montestruc, de Palmas et Garcin, à la Martinique, il s'agissait d'un enfant de 2 ans et demi qui présentait un syndrome méningé typique, un liquide céphalo-rachidien très louche et contenant des germes identifiés au bacille de Pfeiffer.

La température était de 40° et dès l'administration de la para-amino-benzène-sulfamide elle redescend brutalement à 37° 9. En même temps les auteurs notent une cédation fonctionnelle importante.

Cette rapidité de l'amélioration est bien, en effet, caractéristique de la thérapeutique sulfamidée.

De plus, dès le deuxième jour du traitement le liquide céphalo-rachidien encore louche ne présente plus à l'examen direct de bacille de Pfeiffer.

Quelques jours plus tard la guérison est affirmée cliniquement et bactériologiquement, l'ensemencement du liquide lombaire, très clair, ne pousse pas sur gélose au sang. Il semble s'agir d'un cas de guérison imputable à l'action de la sulfamide, surtout que les mêmes auteurs rapportent trois autres cas identiques de méningite à bacille de Pfeiffer, toutes trois non traitées par la sulfamide, toutes trois rapidement terminées par la mort.

Remarquons cependant qu'il s'agit d'un enfant de 2 ans et demi, ayant donc dépassé le cap critique des premiers mois de la vie, pendant lesquels on ne connaît que trop la fatalité du pronostic.

Chez ces jeunes enfants la guérison a été observée à

plusieurs reprises soit après une thérapeutique banale, soit après sérothérapie intra-rachidienne spécifique, soit même par simple évolution spontanée.

De plus, les auteurs assimilent souvent le bacille de Pfeiffer aux autres germes, hématophiles certes voisins du bacille de Pfeiffer mais qui causent des méningites, peut-être moins graves ; de nombreux cas de guérison de méningites à bacillus influenzae ont été rapportés, grâce à la thérapeutique sulfamidée.

De toute façon, en supposant même que cette méningite eût guéri spontanément on ne saurait enlever à la sulfamide un rôle adjuvant incontestable, car, alors que normalement l'évolution vers la guérison spontanée s'effectue en trois à quatre semaines, dans le cas que nous rapportons la durée totale de la maladie est restée inférieure à deux semaines.

De même, dans l'observation de Cruchet et Léger il s'agissait d'un enfant de 4 ans. Une rémission a été obtenue par les injections de sulfamide. La mort est toutefois survenue en un temps peut-être légèrement prolongé. Mais les modalités évolutives de la méningite à bacille de Pfeiffer sont nombreuses. S'il existe des cas où la mort est rapide certains malades voient leur affection présenter spontanément une amélioration plus ou moins longue, puis, l'évolution se hâtant, l'issue fatale survient.

Dans le cas de Cruchet et Léger il semble s'agir d'une forme sinon subaiguë du moins loin d'être une de ces formes galopantes emportant le malade en peu de jours.

La sulfamide, les ponctions répétées aidant, un certain mieux a été enregistré. Mais comment expliquer que pendant douze jours la sulfamide ait eu raison du germe et brutalement sans cause apparente, celui-ci reprenne le dessus. Tous facteurs constants, il s'agirait d'une diminution de virulence, ou plutôt d'une latence spontanée du germe, faits d'observation courante au cours d'un grand nombre d'infections méningitiques.

Chez les nourrissons par contre, les résultats sont moins probants. Chez eux la méningite à bacille de Pfeiffer garde toute sa brutale individualité et toute sa gravité. C'est donc là qu'il faudrait rechercher une action intéressante de toute nouvelle thérapeutique.

Dans notre observation n° 3, la sulfamide a été administrée, peut-être un peu tardivement, mais à doses suffisantes toutefois. Une amélioration a été constatée mais très brève et non accompagnée de cette chute thermique caractérisant l'efficacité de la sulfamide.

L'évolution n'ayant toutefois pas varié son cours, la mort survenant au neuvième jour du début clinique des symptômes imputables à la méningite, l'action de la sulfamide a été pratiquement inexistante.

Par contre, M. Weill-Hallé, a observé une rémission clinique avec chute thermique qui a duré près de quinze jours dans un cas. Sans mésestimer cette amélioration constatons que trois autres cas traités par la sulfamide n'ont présenté aucune cédation sensible. Certes, l'institution de la thérapeutique sulfamidée dans ces cas a été tardive mais le fait qu'on n'ait pu relever un seul cas de guérison chez le nourrisson suffit à donner moins de valeur à celle pourtant rapide et incontestable de ce jeune enfant de 2 ans et demi.

Néanmoins, impatients du résultat, les cliniciens ont tendance à juger trop vite des méthodes, le plus souvent pour les juger inefficaces et les interrompre, parfois, et la conséquence n'est pas moins grave, pour les adopter avant que le résultat ne soit acquis (Ch. Nicolle).

Ainsi une expérimentation plus large, une discussion plus serrée des cas sont-elles nécessaires avant de statuer définitivement sur la valeur du traitement sulfamidé dans les méningites à bacille de Pfeiffer.

CONCLUSIONS

I. — L'action des sulfamides dans la thérapeutique, des méningites à germes divers a, depuis trois ans, été rapportée par de nombreux auteurs.

II. — La méningite à bacille de Pfeiffer du nourrisson dont le pronostic est extrêmement grave semble n'être sensiblement pas influencée par une thérapeutique sulfamidée.

III. — Toutefois, l'évolution semblerait avoir été retardée et après un délai de rémission variable la maladie s'est cependant achevée par la mort.

IV. — La même constatation a pu être faite dans un cas de CRUCHET et LEGER chez un enfant de 4 ans.

V. — Le pronostic, toutefois chez l'enfant est moins sombre que chez le nourrisson et l'évolution est possible yes la guérison soit spontanément, soit après une thérapeutique quelconque dont on ne saurait apprécier l'efficacité qu'après une observation plus nombreuse.

VI. — Rien ne permet de dire que le cas de guérison que nous avons rapporté chez un enfant de deux ans et demi n'aurait pas évolué aussi favorablement après vaccinothérapie intra-rachidienne, sérothérapie spécifique ou par simple évolution spontanée.

VII. — Aussi, nous bornerons-nous à constater que dans l'état actuel de nos connaissances, les sulfamides ne peuvent être considérées comme une thérapeutique véritablement spécifique de la méningite à bacille de Pfeiffer, tout en restant la meilleure thérapeutique à lui opposer.

Vu et approuvé
Le Président de Thèse
M. H. ROGER

Vu le Doyen
L. CORNIL

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie Aix-Marseille
E. GAU

BIBLIOGRAPHIE

- BATTEN F. E. — Lancet I, 1677. 1910.
- CRUCHET ET LÉGER. — Tt. des Mén. aiguës par les Sulf. J. de Méd. Bordeaux et Sud-Ouest, 5-3-1939.
- COHEN (Ch.) et FITZ (J.-G.). — Centrale F. Bactériol. 36 - 464 - 1910.
- DUBOIS. — Thèse, Paris, 27 Nov. 1902.
- FRAENKEL. — Zeitcher F. Hyg. 32 - 443 - 1899.
- HYMANSON. — New-York Med. Jour. 90 - 1268 - 1909.
- KRISTENSEN et S. CHRISTENSEN. — Six nouveaux cas de méningite à bacille de Pfeiffer. Act. Méd. Scandinav. t. LX 1924.
- LANGE. — Jahrb. F. Kinderh. 51 - 91 - 1901.
- MEUNIER. — Compt. rend. Soc. Biol. N° 52 - S - 1900.
- MONTISTRUC, DE PALMAS et GARAIN. — Bull. soc. Path. exotique, 14 déc. 1938.
- NOBECOURT. — Concours Médical 14 Juin 1931.
- NEAL (J.-B.). — Arch. Pediat. N° 1 - p. 465 - 1903.
- NITTI. — Chimiothérapie anti-microbienne - Cours de Médecine.
- PFEIFFER. — Deuts. méd. Woch. t. XXVIII 1892.
- RIVERS (T.-M.). — Bull. John Hopkin's Hosp. N° 30, p. 129 - 1919. Fond. Am. Méd. Ass. n° 75 - p. 1495, 27 novembre 1920.
- ROY (F.). Thèse Médecine, Paris 1911.
- SLAWYCK. — Zeitschrift f. Hyg. - 32 - 443 - -1899.
- TIXIER (L.). — Traitement des méningites après la sulfamide. Arch. Méd. des Enfants, n° 10, oct. 38. T. 41, p. 609.
- WEILL-HALLÉ, COCHEME, Mlle LAUTMANN. — Revue franç. de Péd. Paris, t. XIV, N° 1, 1938.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
Introduction	11
Historique	13
Bactériologie	15
Etude Clinique	17
La sulfamide et les progrès réalisés par la sulfamidothérapie	21
Observations	24
Discussion	34
Conclusions	37
Bibliographie	38

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



